

Токарев А.А.,

Студент

3 курс, факультет «Лечебное дело»

Пермский государственный медицинский университет

Россия, г. Пермь

Сивакова Л.В.,

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры «Патологическая физиология»

Пермского государственного медицинского университета

Россия, г. Пермь

ПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

***Аннотация:** Статья посвящена механизмам развития язвенной болезни желудка в зависимости от влияния на человека различных факторов окружающей среды. Рассматриваются принципы фармакологической терапии язвенной болезни на основе этиологии и патогенеза.*

***Ключевые слова:** этиология, патогенез, ацидопептические факторы, цитотоксичность, язвеногенное действие, язвенная болезнь желудка.*

***Annotation:** The Article is devoted to the mechanisms of development of gastric ulcer depending on impact of various environmental factors that may affect on himan. The principles of pharmacological therapy of peptic ulcer disease on the basis of etiology and pathogenesis are considered.*

***Key words:** etiology, pathogenesis, acidopathies factors, cytotoxicity, ulcerative, gastric ulcer.*

Язвенная болезнь желудка – это хроническое, циклически текущее заболевание с сезонными обострениями, основным проявлением которого

является хроническая рецидивирующая язва. Язвенная болезнь может стать причиной кровотечений, перфораций, рубцового сужения дистальной части желудка, малигнизаций. На сегодняшний день сохраняется высокая распространенность язвенной болезни [5]. В настоящее время проводится активное обследование больных предъявляющих жалобы на диспепсические расстройства и инфекцию *H.pylori*, проведение им последующей эрадикационной терапии.

Язвенная болезнь - полиэтиологическое заболевание. К основным причинам, приводящим к появлению дефекта слизистой желудка, можно отнести следующие факторы:

- Стрессовые ситуации и психоэмоциональное напряжение;
- Высокая обсеменённость слизистой желудка бактериями *Helicobacter pylori*;
- Наследственная предрасположенность;
- Медикаментозные факторы (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды);
- Расстройства кровообращения с постепенным развитием ишемии и некроза слизистой;
- Алкоголизм, курение;
- Алиментарные факторы (нарушение режима и характера питания).

Всё вышеперечисленное в большей или меньшей степени влияет на нарушение соотношения защитных и ацидопептических факторов. Постепенно слизистая оболочка желудка подвергается воспалительным, атрофическим и метапластическим изменениям. В дальнейшем незащищённая эпителиальная выстилка подвергается прямому цитотоксическому действию соляной кислоты и протеолитических ферментов, образуется дефект слизистой. При неблагоприятном течении возможно образование язвы.

Важное значение в патогенезе язвенной болезни играют психоэмоциональные стрессы. Вследствие повышенной нагрузки на организм становится возможным появление застойных патологических очагов

возбуждения в гипоталамусе. Далее патогенетическая цепь идёт в трёх направлениях:

1. Повышение активности парасимпатической системы, что приводит к снижению экскреции слизистой желудка слизи и бикарбонат-ионов с одновременным повышением выделения ацидопептических факторов желудочного сока (соляная кислота, пепсиноген).

2. Выделение передней долей гипоталамуса увеличенного количества кортиколиберинов и как следствие - повышение секреции адренкортикотропного гормона, действие которого направленно на индукцию синтеза глюкокортикоидов в пучковой зоне коры надпочечников. В свою очередь, они нарушают каскад арахидоновой кислоты: повышают экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов, индуцируют их продукцию и уменьшают активность фосфолипазы A_2 , способствующей превращению фосфолипидов цитоплазматических мембран клеток в арахидоновую кислоту. Происходит снижение синтеза простагландинов (в том числе PGI_2 , PGE_2), которые стимулируют секрецию слизистой желудка муцина и бикарбонат-ионов, снижение выделения соляной кислоты и расширение кровеносных сосудов (повышение регенераторной способности).

3. Повышение активности симпатического звена автономной нервной системы при кратковременном или длительном действии стрессора. Он осуществляется путём последовательной передачи импульсов из миндалевидного тела (один из центров лимбической системы) к задним ядрам гипоталамуса (эрготрофный отдел) и далее по нисходящим гипоталамоспинальным путям до грудного отдела спинного мозга, откуда симпатические волокна идут к мозговому слою надпочечников, где индуцируется выброс катехоламинов (адреналин, норадреналин). Оба механизма приводят к спазму гладких мышц сосудов артериального русла и уменьшению их диаметра, что приводит к ишемии тканей желудка и нарушению протекторных свойств слизистой.

Принято считать, что раздражающим действием на слизистую может обладать пища – острая, пряная, слишком горячая или холодная; она может способствовать чрезмерной желудочной секреции. Однако алиментарные факторы не могут быть начальным фактором язвенной болезни, скорее, их можно рассматривать, как условия, способствующие её возникновению [6].

При курении основным фактором, влияющим на систему пищеварения, является никотин. Попадая в кровеносное русло, он проникает во все ткани и органы, проходит через все гистогематические барьеры. Никотин, конкурируя с ацетилхолином за никотинчувствительные холинорецепторы (НХР), активирует их (в том числе в коре надпочечников). Выброшенные мозговым веществом надпочечников катехоламины, вместе с прямой активацией НХР синокаротидной зоны никотином, способствуют повышению активности сосудодвигательного центра. Происходит повышение тонуса мышц сосудов, что приведёт к их сужению и снижению перфузии кровью стенки желудка с последующей её ишемией и постепенной атрофией эпителия желудка со снижением защитных свойств слизистой. Активация НХР ганглиев парасимпатической системы (n.vagus) способствует повышению секреции париетальными клетками желудка соляной кислоты и увеличению выброса пепсиногена.

Этиловый спирт, содержащийся в алкоголе, обладает прямым раздражающим действием, способствуя дегидратации эпителиальных клеток, вызывая их гибель. Происходит нарушение синтеза муцина и развитие воспалительной реакции с выбросом тучными клетками гистамина, который увеличивает проницаемость цитоплазматических мембран париетальных клеток желудка, начинающих избыточный синтез соляной кислоты. Формируется гиперацидное состояние.

Кроме этого, актуальной является и проблема появления язв желудка из-за ослабления защитных свойств слизистой у людей, которые без назначения врача принимают лекарственные препараты. Наиболее часто эти лекарственные

средства оказываются нестероидными противовоспалительными (НПВС) или глюкокортикоидными препаратами.

НПВС действуют на каскад арахидоновой кислоты, ингибируя циклооксигеназу 1 типа, блокируют превращение собственно арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды. Происходит снижение синтеза PGI₂ и PGE₂ в слизистой желудка и последующее уменьшение секреции слизи и бикарбонат ионов и повышение секреции соляной кислоты; сужение кровеносных сосудов приводит к нарушению трофики и замедлению регенерации слизистой желудка.

Обе группы препаратов не только способствуют развитию дефекта слизистой, но и препятствуют его восстановлению, так как подавляют третью фазу воспаления (пролиферацию) за счёт отграничения миграции моноцитов в очаг воспаления, торможения пролиферации фибробластов и уменьшения синтеза коллагена.

Одну из ведущих ролей в развитии язвенной болезни играет *H. Pylori*. Расшифрован геном двух его штаммов - 1667867 и «J99» [3].

Helicobacter pylori обладает такими факторами агрессии, как:

- ферментативная активность (уреаза, каталаза, оксидаза, гемолизин, муциназа, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза, алкогольдегидрогеназа, протеаза, фосфолипаза, белок – ингибитор секреции соляной кислоты, цитотоксины белковой природы),
- жгутики, микроворсинки – обеспечивают адгезию к энтероцитам и подвижность,
- адгезины (к цитоскелету, клеточной мембране, ламинину, холестеролу),
- липополисахарид,
- способность превращаться в кокковую форму (при неблагоприятных условиях),
- белки (CagA) секреторной системы доставки эффекторных молекул микроорганизма в клетки макроорганизма, фосфорилирование их внутри эпителиоцитов приводит к изменению их цитоскелета, в результате чего происходят морфологические изменения эпителиоцитов [3],

- VacA цитотоксин повреждает эпителиальные клетки желудка, при низких значениях pH неактивные додекамеры токсина распадаются на мономеры, которые взаимодействуют с липидным бислоем и восстанавливаются как гексамерные, анион-селективные мембранные каналы [3],
- способность индуцировать, активировать или стимулировать клеточные продукты макроорганизма (индукция фактора активации тромбоцитов, индукция лейкотриенов, индукция прокоагулянтной активности, стимуляция интерлейкинов и фактора некроза опухоли, активация цитохрома P-450),
- фактор угнетающий регенерацию и васкуляризацию слизистой желудка.

Патогенез образования язвы слизистой начинается с адгезии бактерий к энтероцитам (преимущественно в антральном отделе), что не даёт перистальтике их смыть. Далее происходит проникновение возбудителя в подслизистый слой стенки желудка с помощью ферментов – муциназы и протеазы, которые обуславливают инвазию микроорганизмов через слизь и энтероциты (разрушение десмосом). При этом теряется гидрофобность эпителия, он подвергается апоптозу, что напрямую коррелирует со степенью обсеменённости HP. Взаимодействие липополисахарида клеточной стенки *H. pylori* с ламинином базальной мембраны эпителия желудка приводит к разрыву его связи с интегрином. При этом нарушается целостность эпителиального покрова - эпителиоциты утрачивают контакт с базальной мембраной и слущиваются, образуя микродефекты на поверхности слизистой оболочки.

Далее повреждение слизистой идёт по двум путям. В первом, добравшись до сосудов, *Helicobacter pylori* захватывает из кровеносного русла мочевины и с помощью фермента – уреазы разрушает её до аммиака, который растворяясь в воде образует аммониевые основания, дающие щелочную реакцию среды. Бактерии окружают себя «скафандром» из NH_4OH , нейтрализующим соляную кислоту желудочного сока, и становятся более устойчивыми к действию $\text{pH} < 7$, что обуславливает их многолетнюю персистенцию. Так же гидроксид аммония оказывает прямое цитопатическое действие на клетки базального слоя слизистой и её эпителия, не защищённые от щелочей. Происходит защелачивание

желудочного содержимого и компенсаторное увеличение синтеза соляной кислоты в фундальном отделе желудка и метаплазия желудочного эпителия в кишечный в антральном отделе, ведущие к вторичному повреждению слизистой (каскад Correa).

Во втором пути цитотоксичность обусловлена иммунологическими механизмами. Проникшие в подслизистый слой, бактерии захватываются макрофагами и лимфоцитами, вследствие чего начинается синтез антихеликобактерных Ig, активация комплементопосредованной и T-клеточноопосредованной цитотоксичности. Расположение бактерий на цитоплазматических мембранах клеток обуславливает одновременное поражение слизистой и её микроциркуляторного русла, за счёт наличия общих свойств с *H.pylori*.

Оба механизма приводят к воспалительным, ишемическим и атрофическим изменениям слизистой желудка со снижением выработки муцина и бикарбонатов, с нарушением защитных свойств и последующим образованием язв. Воспаление имеет комплексный характер и характеризуется главным образом инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки желудка и эпителия нейтрофилами, T- и B-лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, формированием MALT структур.

Также одним из основных факторов развития язвенной болезни желудка является наследственная предрасположенность. Установлено, что распространенность язвенной болезни у родственников – пробандов в 5-10 раз выше, чем у родственников здоровых людей.

Выделяют следующие основные генетические маркеры язвенной болезни:

- повышенное количество париетальных клеток в железах желудка и стойко повышенный уровень HCl в желудочном соке;
- высокое содержание в сыворотке крови пепсиногенов I, II и «ульцерогенной» фракции пепсиногена в желудочном содержимом;
- повышенное высвобождение гастрина при приёме пищи;

- повышение чувствительности париетальных клеток к гастрину и нарушение обратной отрицательной связи между выработкой соляной кислоты и освобождением гастрина;
- наличие O (I) группы крови (возможное увеличение экспрессированных на мембране адгезивных антигенов Lewis (Le) на эпителиальных клетках желудка к *Helicobacter pylori*);
- отсутствие в крови агглютиногенов при положительном резус-факторе и отсутствие его секреции в слюну и желудок (является защитным фактором слизистой желудка);
- генетически обусловленный дефицит в желудочной слизи когликопротеинов - основных гастропротекторов;
- снижение продукции секреторного иммуноглобулина А [4].

Все перечисленные факторы могут способствовать снижению защитных свойств и развитию атрофии эпителия слизистой, и при совместной реализации механизмов из вышеперечисленных разделов будут вызывать появление язвенных дефектов стенки желудка.

Таким образом, этиологические факторы приводят к нарушению баланса между факторами «агрессии» и «защиты» слизистой оболочки желудка.

Терапия при язвенной болезни направлена на улучшение качества жизни больного, полное или частичное устранение болевого синдрома и диспепсических расстройств, заживление дефекта на слизистой части желудка, удлинение ремиссии и предупреждение рецидивов. Основные точки приложения - это этиологические факторы и патофизиологические механизмы развития язвы. Необходимо учитывать также индивидуальные особенности пациента: его возраст, вес тела, аллергии и хронические заболевания [4].

Этиотропная терапия направлена на эрадикацию *Helicobacter pylori*. К антихеликобактерным относятся антибактериальные и препараты коллоидного висмута. Их действие направлено на уничтожение бактерий или замедление темпов их размножения, повышение собственных защитных факторов слизистой (увеличение синтеза PGE₂), прямое изолирование *H. Pylori* от энтероцитов –

создание прочной защитной плёнки. Наиболее часто применяемыми фармакологическими препаратами для лечения и профилактики обострений язвенной болезни являются средства снижающие кислотность желудочного сока (антацидные – нейтрализация выделившейся соляной кислоты, антисекреторные – снижение секреции соляной кислоты), гастропротекторы (образующие плёнки, стимулирующие активность собственных защитных факторов – синтез простагландинов).

Таким образом, язвенная болезнь желудка является полиэтиологическим заболеванием, к которому может привести множество факторов внешней и внутренней среды организма. С каждым годом растёт число больных людей, у которых диагноз язвенной болезни ставится при диагностике других заболеваний. Исходя из этого, необходимо изучение новых механизмов развития болезни, совершенствование существующих и открытие новых способов диагностики и лечения с целью улучшения качества жизни пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.Д. Адо «Патологическая физиология» / под редакцией - А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого, Г.В. Порядина, Ю.А. Владимирова – Москва, Тида Х, 2000г. – 574 стр.

2. В.А. Черешнев, Б.Г.Юшков «Патофизиология» / под редакцией В.А. Черешнева, Б.Г.Юшкова – Москва, «Вече», 2001 г. – 703 стр.

3. Абузарова Э.Р. Особенности генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов (IL-1 и IL-10) у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф.дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2008. 168 с.

4. Л.В. Кудрявцева, П.Л. Щербаков, И.О. Иваников, В.М. Говорун «*Helicobacter pylori*- инфекция: Современные основы диагностики и терапии» // (пособие для врачей) Москва – 2004 г. – 38 стр.

5. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А.

Шептулин, И.В. Маев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2016. - № 26(6). - С. 40-54.

6. А.Л. Гребенёв «Пропедевтика внутренних болезней» // Учебник. - 5-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина, 2001.- 592 стр.